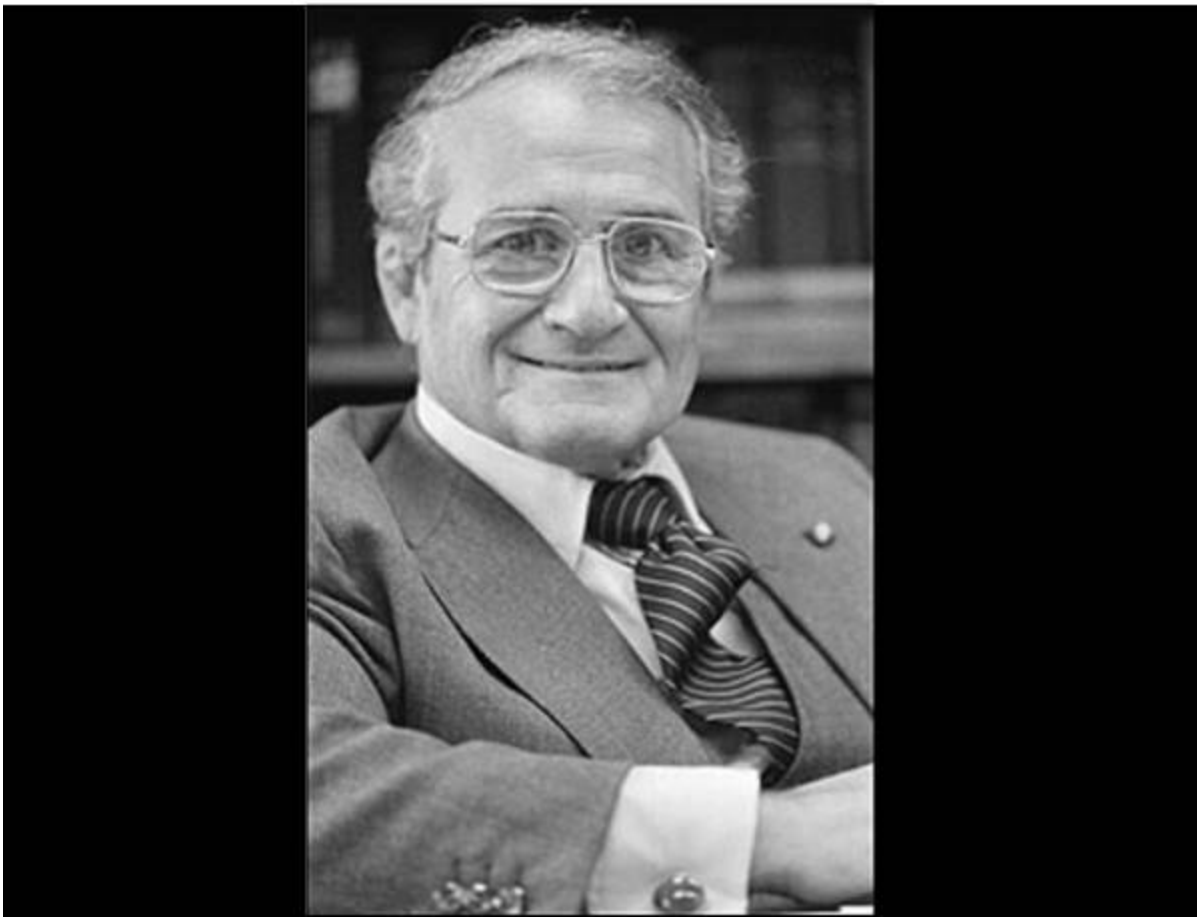
dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Agosto de 2015
Ano 16 - Número 181



Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 1, n. 7 (Agosto/Setembro 2015) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 181

Chamada da Edição

Nossa edição de agosto sempre é uma edição auspiciosa. O Dor On Line faz aniversário: 16 anos de existência! Neste ano, como todo processo de amadurecimento, mudanças ocorreram. Esta iniciativa de divulgação e promoção do estudo da dor passou por um processo de consolidação de esforços. Hoje o Boletim Dor On Line é uma publicação seriada, veiculada em mais de um formato digital, disponível em nosso portal, no portal de periódicos da Universidade de Brasília e indexado no Diretório Latindex, um sistema de informação dedicado ao registro e difusão de revistas acadêmicas editadas nos países ibero-americanos. Lá, fazemos parte do Catálogo Latindex, onde títulos são selecionados segundo critérios internacionais de qualidade editorial, testados e adotados pelo Sistema Latindex. E nesta edição comemorativa, trazemos um editorial em homenagem a J.J. Bonica, Presidente Fundador da IASP. Além disso, em nossa sessão de Divulgação Científica trazemos alertas tratando de infiltração anestésica e operações de colocação de próteses; lombalgias por infecção; canabinoides para dores neuropáticas; a inauguração de uma Unidade de Pesquisa Clínica de neuropatias; e a relação da analgesia por opioides e a depressão e a ansiedade. Na seção de Ciência e Tecnologia, trazemos alertas sobre endometriose e receptores EP; mecanismos neurais da dor crônica; relações neuro-imunes da asma e neurônios sensoriais; relações metabólicas de neurônios, astrócitos e endocanabinoides; e também o papel do retículo endoplasmático no desenvolvimento da dor neuropática. Boa Leitura!

EDITORIAL

Afinal, quem é John J. Bonica?

Miriam das Dores Mendes Fonseca *

Em uma rápida consulta no meu laboratório, que trabalha majoritariamente com dor, perguntei aos meus colegas: quem foi John J. Bonica? E ninguém soube me responder! Não me assustei, mesmo porque eu também não sabia da importância desse grande homem, e só questionei meus colegas ao descobrir que se tratava de um dos maiores e mais importantes especialistas em dor crônica, que dedicou sua vida em prol da saúde de outrem. Assim, comecei a refletir sobre o quanto somos negligentes em dar importância a quem realmente é importante.

Bonica nasceu na Itália, perto da Sicília, mas a sua família mudou-se para os Estados Unidos em 1927, quando ele tinha onze anos. A vida não era fácil em Nova Iorque para um menino que não falava inglês; ficou ainda pior quando seu pai morreu quatro anos mais tarde. Assim, John passou a sustentar sua família vendendo jornais e fazendo bicos após o colégio. Ele tinha um sonho de se tornar médico, mas até aquele momento esse sonho parecia impossível, pois tudo conspirava contra esse sonho. Entretanto, Bonica sempre se esforçou e foi um excelente aluno desde o colégio. Conseguiu ingressar na Escola de Medicina da Universidade de Marquette e se graduar médico em 1942. Pouco tempo após ingressar na faculdade, casou-se com Emma Baldetti, a quem cortejou por 6 anos.

Quando Bonica entrou na faculdade, ele precisava se manter além de ajudar sua família. Para isto, se tornou profissional em luta livre, esporte que já praticava desde o ensino médio. Assim, ele participava de lutas durante à noite e finais de semana, usando o pseudônimo de "Touro Walker" ou "*Masked Marvel*", sno intuito de manter em segredo essa sua dupla jornada e preservar sua carreira na medicina. Mas, este segredo veio à tona quando ele foi coroado campeão mundial na categoria peso-pesado.

No início de sua brilhante carreira médica, Bonica fez seus estágios obrigatórios e, em seguida, residência em anestesiologia no Hospital St. Vincent em Nova Iorque. Em 1944, no período da segunda guerra mundial, foi enviado para Madigan, Hospital do Exército em Washington e prontamente se tornou chefe da anestesiologia. E mesmo com tantos afazeres ele complementava sua renda com lutas livres.

Foi durante a Segunda Guerra Mundial, que John Bonica começou a perceber a necessidade de uma nova abordagem

para tratar pacientes com dor crônica. No hospital do exército, ele recebeu muitos pacientes que sofriam de dor no membro fantasma e outras síndromes pós-amputação, como dor muscular, lesões músculo-esqueléticas e uma variedade de transtornos neurológicos associados à dor, que ele não conseguia entender. Naquela época, já havia alguns estudos relatando o tratamento da dor pelo bloqueio de vias nervosas, com aplicação de anestésicos locais. A fim de tentar ajudar os soldados sob seus cuidados Bonica aderiu à esta nova técnica. Entretanto, até aquele momento, ele não tinha tido experiência com tais procedimentos e, então, fez uma busca na literatura e adquiriu o máximo de conhecimento que pôde. Como bom autodidata, ele aprendeu sozinho técnicas de anestesia local e, indo além, aprendeu técnicas para anestesia cirúrgica.

Ao promover bloqueio de nervos em pacientes com dor, ele notou que os pacientes com tipos simples de dor respondiam à terapia, mas os pacientes com problemas de dor crônica, mais complexos, não respondiam. De repente ele percebeu que, como a maioria dos outros médicos, ele não conhecia os princípios básicos envolvidos na complexidade da dor crônica. Frustrado por não encontrar informações que precisava na literatura, Bonica sugeriu para vários colegas em várias áreas da medicina - neurologia, neurocirurgia, ortopedia, psiquiatria - para que cada um examinasse os pacientes e todos se reunissem para comparar notas em reuniões semanais.

Assim, essa foi a primeira vez que a dor teve uma abordagem multidisciplinar, e essa abordagem é feita até hoje, no diagnóstico e tratamento dos pacientes com dor crônica. Até o final de sua passagem pelo exército, Bonica estava convencido de que a abordagem multidisciplinar para o manejo da dor era o caminho para o seu tratamento e mais investigações eram necessárias para a compreensão

desta patologia tão complexa. Além disso, ele sentia falta de um livro sobre dor, mesmo que este contivesse informações básicas. Portanto, depois da guerra, ele se propôs a fazer algo sobre isso.

Além da sua participação no exército, outra experiência vivida por ele o fez se dedicar mais aos estudos sobre dor, quando sua esposa, anestesiada com éter, quase veio à óbito durante o parto do seu primeiro filho. Com esse episódio, Bonica projetou uma nova missão - a introdução de técnicas anestésicas regionais para anestesia obstétrica. Após isso, Emma foi uma das primeiras mulheres a ser submetida à anestesia epidural para o nascimento de seu segundo filho.

Após o exército, Bonica foi para Tacoma trabalhar no Hospital Geral e começou a colocar suas ideias em prática. Neste hospital ele estabeleceu um grupo multidisciplinar para lidar com pacientes com dor. Até 1950, ele tinha reunido registros médicos sobre dor de mais de 2.000 pacientes civis e militares, que ele havia tratado isoladamente ou em colaboração com outros médicos. Ainda, após revisar a literatura mundial sobre o tratamento da dor, começou a escrever seu primeiro livro, "*The Management of Pain*", que foi publicado pela primeira vez 1953, e aborda o diagnóstico e tratamento de pacientes com dor. Este livro já foi re-editado algumas vezes e traduzido para seis idiomas. Ele é considerado atualmente a bíblia para o estudo da dor crônica, um texto clássico e de leitura obrigatória para quem trabalha com dor.

Em 1960, Bonica tornou-se o presidente do Departamento de anestesiologia da Universidade de Washington em Seattle, ficando no cargo até 1978. Como professor emérito continuou a trabalhar até sua aposentadoria em 1992. E ele não parou de trabalhar em tempo integral até poucos meses

antes de sua morte. Durante seu mandato na Universidade de Washington, criou nesta universidade a residência em anestesiologia e tornou seu departamento uma referência mundial em pesquisa, ensino e programas clínicos em anestesiologia. Os estagiários vinham de muitos países ao redor do mundo e de todos os Estados Unidos para se especializar no departamento chefiado por Bonica. Uma das primeiras coisas que fez na Universidade de Washington, em colaboração com outros profissionais, foi implantar uma clínica de dor multidisciplinar. Este grupo de profissionais da saúde e pesquisadores reunia-se regularmente para discutir problemas apresentados pelos pacientes com dor crônica e para delinear estratégias de tratamento eficazes. Este programa atraiu jovens anestesiologistas interessados no tratamento da dor para a Universidade de Washington, estabelecendo, assim, em meados da década de 1970, o primeiro programa de formação médica para o tratamento da dor. Assim, a Universidade criou o centro multidisciplinar de dor em 1978.

Bonica se esforçou muito no intuito de tornar o tratamento da dor, um item muito importante nos cuidados de saúde de um paciente hospitalizado e um tema prioritário a ser pesquisado, o que até então era negligenciado pela classe médica. Ele pressionou os congressistas, visitou governos e representantes da saúde e esperou o momento certo para fazer o seu maior movimento – a criação de uma organização internacional dedicada à pesquisa e tratamento da dor. Assim, em 1973, após elaborar o programa, convidou pessoas importantes de várias partes do mundo para um simpósio internacional sobre dor. Assim, a boa ciência, fascinantes "*insights*" clínicos e a constatação de que havia pessoas no mundo todo que compartilhavam do seu sonho, deu mais ânimo à Bonica e, desse encontro, surgiu a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) e a

revista *Pain*. Obviamente, Bonica foi o primeiro presidente da IASP.

Bonica determinou que a IASP teria que ser interdisciplinar. Segundo ele, a IASP não seria apenas um grupo de prestadores de serviços médicos, seria uma sociedade para coexistir enfermeiros, dentistas, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos e cientistas. Todos os profissionais interessados em minimizar a dor e o sofrimento de seus pacientes foram convidados a participar, em condições de igualdade. Como resultado de todo esse esforço, a IASP é referência em pesquisa sobre dor no mundo e tem sido uma força importante no intuito de estimular o trabalho científico básico e clínico sobre dor. Além disso, a proliferação de clínicas e centros de dor em todo o mundo atesta o grande impacto que a criação dessa associação teve sobre a prática da medicina no tratamento da dor.

A explosão da nova ciência e atividades clínicas relacionadas à dor levou Bonica a planejar uma revisão do seu livro "*The Management of Pain*" com a ajuda de muitos outros colaboradores. Assim, publicou em 1990 a segunda edição deste livro. Além disso, ele também escreveu o livro "*Principles and Practice of Obstetric and Analgesic Anesthesia*", tornando-se usado no mundo inteiro. Como também escreveu centenas de outros artigos muito importantes.

Conseguir que os outros vissem o mundo a sua maneira foi uma das habilidades mais brilhantes de Bonica. Ele foi capaz de influenciar tanto governo quanto o setor privado para apoiar os seus esforços e colocar a investigação e o tratamento da dor no contexto de outros sinais e sintomas importantes no tratamento de pacientes.

O que muitos não sabem é que ele sofreu muito com suas próprias dores crônicas. Os muitos anos de luta levaram ao desenvolvimento de artrite em sua coluna e em grandes articulações; assim ele foi submetido a várias intervenções cirúrgicas, em várias partes de seu corpo. Ele se esforçava para permanecer ativo. Muitas vezes, Bonica teve que consumir muitos medicamentos para seguir com seu trabalho, mas isto não o desanimou. Pelo contrário, como ele sentiu e vivenciou a dor de perto, seria impossível para ele ignorar a dor nas outras pessoas. John lutou com sua doença, assim como desafiou a falta de tratamento adequado para a dor. Bonica se preocupava com a pesquisa e com os cientistas e comprometeu-se a compreender os mecanismos da dor. Sua preocupação era constante com aqueles que sofriam com dor em lugares distantes; o seu desejo era que todos aprendessem sobre o tratamento da dor. Ele se preocupava com seus estudantes, estagiários e colegas. Ele se preocupava com seus filhos e sua esposa, apesar de sua carreira o ter deixado muito tempo longe deles.

John Bonica foi assim, um homem intenso que não vivia em sonhos e fazia as coisas acontecerem; sua vontade era contagiante. Mas, como todo ser humano, seu fim chegou. A morte de sua esposa, Emma, foi um golpe insuperável e, no mesmo mês veio a falecer.

Todos aqueles que buscam o conhecimento sobre a dor ou estão na tentativa de aliviar a dor e o sofrimento em seus pacientes, devem reconhecer que John J. Bonica teve visão e desvendou ao mundo a importância de trabalhar em equipe. Aqueles que estudam dor serão eternamente gratos a ele.

Referências e fontes:

- http://www.nytimes.com/1994/08/20/obituaries/john-j-bonica-pioneer-in-anesthesia-dies-at-77.html
- http://www.iasp-pain.org/AboutIASP/Content.aspx?ItemNumber=1129&navItemNumber=691 (John D. Loeser, M.D. Seattle, 21 de agosto de 1994)
- http://www.washington.edu/research/pathbreakers/1960a.html ("*Programas multidisciplinares/interdisciplinares da dor*", John J. Bonica, p. 197 - "*Realizando o sonho*", Clement Finch, Medical Alumni Association, da Universidade de Washington School of Medicine, 1990, p. 95)
- https://www.ted.com/talks/latif_nasser_the_amazing_story_of_the_man_who_gave_us_modern_pain_relief

---

* Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

1. Infiltração de anestésico local durante cirurgias para inserção de prótese do quadril diminui a cronificação da dor.

Procedimento anestésico simples com grande impacto.

Dentre as cirurgias articulares, as cirurgias para inserção de prótese para substituição da articulação do quadril ou do joelho as mais comuns. Este procedimento é usualmente feito para aliviar a dor e proporcionar aumento da função dessas articulações. Entretanto, de 7% a 23% dos pacientes que fazem esta cirurgia no quadril e de 10% a 34% dos pacientes que fazem esta cirurgia no joelho desenvolvem dor crônica.

Já foi demonstrado em outros estudos que a aplicação de anestésico local diretamente nos tecidos que estão em volta da área tratada (infiltração) durante a cirurgia é eficaz na diminuição da cronicidade da dor. Por isso, pesquisadores de Bristol no Reino Unido acompanharam 322 pacientes que fizeram o procedimento no quadril e 316 que fizeram o procedimento no joelho. Metade destes pacientes foi submetida ao protocolo padrão desta cirurgia e a outra metade ao protocolo padrão mais infiltração de anestésico

local. Todos os pacientes foram acompanhados por 1 ano e responderam a questionários sobre a dor articular em atividades da vida diária (WOMAC), outros questionários sobre dor e questionário sobre condições sociodemográficas.

Dos pacientes que se submeteram à cirurgia de quadril, os que estavam no grupo intervenção (procedimento padrão + infiltração) apresentaram, após um ano, melhor pontuação no questionário WOMAC; foi visto também que a associação com infiltração diminuiu a incidência de dor neuropática em comparação ao grupo controle. Não foi visto diferença significativa nos pacientes que se submeteram à cirurgia no joelho, provavelmente porque a substância utilizada para promover o bloqueio do nervo femoral, presente no protocolo padrão desta cirurgia, pode ter influenciado a ação do anestésico local injetado.

Pôde ser concluído que a infiltração de anestésico local durante a cirurgia de inserção de prótese de quadril diminui a cronicidade da dor. Os autores ressaltam que a infiltração de anestésico local é um procedimento simples e de baixo custo, diferente do tratamento da dor crônica quando essa já está estabelecida.

José de Alsimir Gomes Júnior

Referência:

- Referência : Wylde V, Lenguerrand E, Gooberman-Hill R, Beswick AD, Marques E, Noble S, Horwood J, Pyke M, Dieppe P, Blom AW. Effect of local anaesthetic infiltration on chronic postsurgical pain after total hip and knee

replacement: the APEX randomised controlled trials. Pain. 2015;156(6):1161-70.

2. Dor forte e persistente nas costas? Atenção! Pode ser uma infecção!

Um alerta sobre a osteomielite vertebral.

Se você ou seu paciente tem dor forte e crônica nas costas que não melhora com tratamentos convencionais ou repouso, atenção! Este pode ser um sinal de osteomielite vertebral.

A osteomielite vertebral é uma infecção bacteriana rara que pode levar à paralisia ou morte se não diagnosticada e

tratada corretamente. Causa uma dor muito forte e persistente, chegando a despertar o paciente durante a noite, e pode ser acompanhada ou não de febre. Geralmente corresponde à uma infecção secundária causada principalmente por *Staphylococcus aureus*, em que a bactéria migra da corrente sanguínea (a partir de um foco distante) para o disco intervertebral. Pode acontecer em 2-6 a cada 100.000 pessoas. Uma vez que dor nas costas é uma condição praticamente comum, a osteomielite vertebral é, muitas vezes, não identificada ou identificada tardiamente. Mas tão importante é o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento, que a Associação Americana de Doenças Infecciosas lançou recentemente um guia para ajudar o clínico na identificação e tratamento dessa doença.

O guia tem por objetivo orientar o médico, mas jamais substituir seu julgamento e experiência. Relatamos abaixo alguns dos principais pontos trazidos pelo guia, mas você pode encontrar o material completo na referência citada ao final deste alerta. Deve-se suspeitar de osteomielite vertebral quando:

- Há dor forte e persistente nas costas, sem alívio com fármacos convencionais ou repouso;
- Houve infecção por *S. aureus* nos últimos 3 meses, especialmente com hemocultura positiva e ou/ endocardite;
- Há febre (podem existir casos afebris);
- Surgimento de sintomas neurológicos, como restrição de movimento, formigamento, etc;
- Alteração de parâmetros inflamatórios: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR);

O diagnóstico deve seguir os seguintes passos:

- Exame neurológico, motor e sensitivo detalhado;
- Dosagem de PCR e avaliação de VHS;
- Hemocultura;
- Teste para *Brucella sp. e Mycobacterium tuberculosis* se o paciente estiver em grupo de risco;
- Ressonância magnética: fundamental;
- Biópsia aspirativa por imagem: pode ser feita se a bactéria causadora não puder ser identificada por hemocultura ou testes sorológicos;
- Deve-se considerar a opinião de médicos de áreas correlatas e informar um neurocirurgião sobre o caso;

O tratamento deve seguir os seguintes princípios:

- O tratamento farmacológico deve ser feito por via parenteral ou com fármaco de alta biodisponibilidade oral, por 6 semanas, ou 3 meses em casos de infecção por *Brucella sp.*;
- Só deve ser iniciado após identificação bacteriana;
- Em casos de comprometimento neurológico, alto risco de sepse e instabilidade hemodinâmica, recomenda-se o início imediato e empírico de medicação antimicrobiana e intervenção cirúrgica, se necessário;
- A intervenção cirúrgica faz-se necessária em cerca de 50% dos casos de osteomielite vertebral. É recomendada para casos de dano neurológico, deformidade progressiva, instabilidade espinal, persistência do quadro infeccioso e doloroso mesmo após tratamento correto.

Andreza Urba de Quadros

Referência:

Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM 3rd, Petermann GW, Osmon DR. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adultsa. Clin Infect Dis. 2015; Jul 29. pii: civ482.

3. Eficácia da Cannabis inalada na neuropatia diabética dolorosa.

Pesquisadores avaliam o uso de THC spray para aliviar a dor em pacientes com neuropatia periférica diabética.

Estima-se que 366 milhões de pessoas no mundo apresentam neuropatia periférica diabética. Aproximadamente 50% de indivíduos com diabetes possuem neuropatia periférica diabética e 15% apresentam um estado doloroso, sobretudo nos pés. Há atualmente dois medicamentos aprovados nos Estados Unidos pelo FDA para essa finalidade; porém, muitos pacientes não obtêm alívio satisfatório com esses tratamentos. Portanto, pesquisas adicionais são necessárias sobre as abordagens terapêuticas no tratamento desta condição.

Pesquisadores da Universidade da Califórnia, Estados Unidos, realizaram um estudo com pacientes que apresentavam neuropatia periférica diabética dolorosa e avaliaram a eficácia e tolerabilidade do uso por via inalatória de um composto da planta Cannabis sativa, o tetrahidrocanabinol (THC) em spray. Os participantes se submeteram a quatro sessões individuais de tratamento, no qual receberam diferentes doses de THC (1%, 4% ou 7%) ou placebo. Foram realizados testes para avaliar a dor

espontânea basal, dor evocada e avaliação cognitiva. Os resultados demonstraram que houve uma redução na intensidade da dor dependente da dose de THC. Os autores também relataram que os sujeitos apresentaram euforia ou sonolência. Entretanto, ao medir o impacto do THC inalado sobre a cognição (atenção e memória), identificaram efeitos moderados sem diminuições ou alterações espetaculares. Os autores revelam que estes achados, junto com estudos prévios, indicam que a Cannabis poderia ter um efeito analgésico nas síndromes de dor neuropática, incluída a neuropatia periférica diabética resistente aos tratamentos atuais.

Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli

Referência:

Mark S. Wallace, Thomas D. Marcotte, Anya Umlauf, Ben Gouaux, Joseph H. Atkinson. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. The Journal of Pain, 2015; 16 (7): 616.

4. Universidade Federal Fluminense inaugura Unidade de Pesquisa Clínica em Neurologia e Neurociências.

O objetivo é uma referência em pesquisa neurológica e diagnóstico de neuropatias.

Neste mês de agosto foi inaugurada a Unidade de Pesquisa Clínica em Neurologia e Neurociências (NeuroUPC) da Universidade Federal Fluminense. Ela funcionará no Hospital Universitário Antônio Pedro, integrando à Rede Nacional de Pesquisa Clínica (RNPC) em Hospitais de Ensino do Ministério da Saúde.

A unidade conta com salas de atendimento, arquivo, conservação de medicamentos, procedimentos invasivos, como biópsias de nervo, músculo e pele, punção lombar, aplicação de toxina botulínica, além de outros laboratórios.

A unidade possui práticas inovadoras, como a utilização do estimulador de potencial térmico por contato (CHEPS), capaz de documentar e avaliar objetivamente dor declarada. A partir de seus resultados, informações úteis sobre sensibilização central e outros processos de processamento central da dor podem ser obtidos. Esta técnica tem sido utilizada em pesquisas em pacientes com esclerose múltipla, dor lombar crônica com componente neuropático, polineuropatia diabética, hanseníase, entre outras desordens neurológicas e neuropáticas.

Estas e outras pesquisas vêm sendo desenvolvidas pelos pesquisadores envolvidos com a Unidade, que tem como objetivo se tornar uma referência na área de diagnóstico de neuropatias no país.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Fontes:

- http://globotv.globo.com/rede-globo/jornal-nacional/v/pesquisadores-da-uff-desenvolvem-programa-para-medir-dor-sentida-pelo-paciente/4383580/
- http://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2015/08/pesquisadores-desenvolvem-programa-para-medir-dor-de-pacientes.html

- http://www.uff.br/?q=noticias/10-08-2015/neuroupc-tecnologia-de-ponta-no-estudo-da-dor

5. Ansiedade e depressão podem estar associadas a uma menor analgesia ou uso incorreto de opioides em pacientes com dor crônica.

Estes analgésicos podem ter pouca eficácia em alguns indivíduos.

Um estudo publicado na *Anesthesiology*, em julho de 2015, correlacionou a eficiência analgésica de opioides prescritos a indivíduos com dor lombar crônica com a presença de algum transtorno psiquiátrico, como ansiedade e depressão. O estudo foi desenvolvido nos Estados Unidos, onde a prescrição de opioides para o tratamento deste tipo de dor é comum. Foram avaliados 81 indivíduos com dor lombar crônica, divididos em grupos com ansiedade e/ou depressão leve, moderada ou grave. Os pacientes recebiam morfina, oxicodona ou placebo de administração via oral suficiente para uso por seis meses. Durante este período foi feito um acompanhamento da intensidade da dor e quantidade de medicação ingerida por estes indivíduos.

Foi observado que pacientes com ansiedade e/ou depressão grave apresentavam um alívio da dor em média 50% menor

que os demais e faziam uso de 75% mais opioides. Ainda, apresentavam mais efeitos adversos se comparados a indivíduos com ansiedade e/ou depressão leve.

Os autores observam que são necessários mais testes para confirmar se o tratamento de transtornos psiquiátricos bem no início do curso da dor lombar poderia prevenir um agravamento da intensidade da dor, sem o uso de opioides ou outros tratamentos. Estes resultados indicam que as considerações de benefício e de risco em pacientes com ansiedade e/ou depressão leve ou grave são muito diferentes. Assim, a manifestação de ansiedade e/ou depressão é uma variável importante para a caracterização fenotípica do indivíduo, antes de se decidir pela prescrição de opioides para dor lombar crônica. Ainda, mais estudos devem ser realizados para avaliar se estes mesmos critérios se aplicam a dores crônicas de outras etiologias.

Cássia Regina da Silva

Referência:

Wasan AD, Michna E, Edwards RR, et al. Psychiatric Comorbidity Is Associated Prospectively with Diminished Opioid Analgesia and Increased Opioid Misuse in Patients with Chronic Low Back Pain. Anesthesiology. July 2015:1. doi:10.1097/ALN.0000000000000768.

6. Endometriose e receptores EP2 e EP4.

Bases moleculares e pré-clínicas para uma terapia não hormonal.

A endometriose já foi muito discutida em vários alertas no DOL. Ela é considerada uma doença resistente à progesterona e dependente de estrogênico, estando intimamente ligada ao ciclo menstrual feminino. A dor pélvica crônica e problemas de fertilidade afetam a qualidade de vida das mulheres afetadas. Através da implantação de células epiteliais e do estroma de endométrio no peritônio de camundongos nude (imunodeprimidos) foi produzido um modelo de endometriose peritoneal. O trabalho mostra que as lesões endometriais levam à inervação de fibras aferentes e eferentes C e Aδ ao seu redor. A inibição farmacológica dos receptores de prostagladinas EP2 e EP4 produziu uma diminuição nas lesões e no sangramento, assim como no crescimento destas células. Houve diminuição dos mediadores pró-inflamatórios IL1β, TNFα, e IL6, além da diminuição de quinases ativadas (p-AKT, p-ERK1/2) e das metaloproteinases MMP2 e MMP6. Houve diminuição da biossíntese e sinalização de estrogênio e aumento das proteínas de sinalização de progesterona, assim como menor angiogênese nas lesões endometriais. A hipernocicepção mecânica pélvica medida por filamentos von-Frey também diminuiu. O conjunto dos dados indica que a inibição farmacologia dos receptores EP2 e EP4 seria uma estratégia

interessante para a terapêutica da doença. O trabalho não informa o tipo de inibidor EP utilizado. Este é o problema mais controverso, pois não existe um agente terapêutico, inibidor EP2/4 disponível para o tratamento em humanos. Um dos principais motivos para isso é a relutância em inibir a atividade protetora da PGE2 endógena na inflamação, mediada por receptores EP2/4 (Jones, et. al. 2009).

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referências:

- Arosh JA, Lee J, Balasubbramanian D, Stanley JA, Long CR, Meagher MW, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Burghardt RC, Starzinski-Powitz A, Banu SK. Molecular and preclinical basis to inhibit PGE2 receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015, 112(31):9716-21.
- Jones RL, Giembycz MA, Woodward DF. Prostanoid receptor antagonists: development strategies and therapeutic applications. Br J Pharmacol. 2009; 158(1):104-45.

7. Cientistas descobrem mecanismo neural responsável pela dor crônica.

Novo mecanismo pode levar a novas abordagens no tratamento da dor.

Como já bastante discutido aqui no DOL, a dor neuropática é um tipo de dor crônica de mecanismo complexo e de difícil tratamento. Ocorre por lesão ou doença que acomete o sistema nervoso periférico ou central e, apesar do empenho em pesquisas nas áreas da fisiologia e da farmacologia na área de dor, as mudanças celulares e moleculares causadas em regiões específicas do encéfalo (prosencéfalo) são pouco exploradas. Através de um método para estudar atividade elétrica celular, foi observado que dendritos de neurônios piramidais da camada 5 do córtex cingulado anterior (CCA) de camundongos submetidos à constrição do nervo ciático apresentam uma disfunção relacionada a canais de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN), que resulta em maior integração entre atividade excitatória pós-sináptica e aumento de disparo neuronial. A identificação e posterior ativação do receptor serotoninérgico do tipo 7 nos dendritos da camada 5 do CCA foi capaz de restaurar a função do canal HCN, indicando que a neuromodulação mediada por serotonina via seus receptores do tipo 7 é capaz de influenciar o comportamento

de sensibilização mecânica induzida por lesão do nervo. Esses achados apresentam grandes potenciais terapêuticos e o entendimento destes mecanismos podem levar ao desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da dor crônica.

Rafael Vercelino

Referências:

- McNamee, D. Scientists identify neural mechanism responsible for chronic pain [Internet]. 2015 Mar. Disponível em: http://www.medicalnewstoday.com/articles/291647.php
- Santello M, Nevian T. Dysfunction of cortical dendritic integration in neuropathic pain reversed by serotoninergic neuromodulation. Neuron. 2015; 86(1):233-46.

8. Nociceptores e asma: novos avanços na interação neuro-imune.

O tratamento da asma através do bloqueio seletivo de neurônios sensoriais no pulmão.

Não é de hoje que é conhecida a relação entre o sistema nociceptivo e células do sistema imune, bem como com doenças das vias aéreas. De fato, há vários anos tem sido demonstrado que os nociceptores têm a capacidade de produzir broncoconstrição e inflamação neurogênica local. Além disso, o pulmão é densamente inervado por fibras sensoriais, principalmente as que expressam canais iônicos TRPV1 e TRPA1. A estimulação destes leva à liberação de neuropeptídeos (como SP, CGRP e VIP) e, consequentemente, a uma inflamação neurogênica, caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. No estudo publicado por Talbot e colaboradores (2015), os autores investigaram a contribuição dos nociceptores pulmonares na geração e persistência de inflamação alérgica do tipo 2 e na hiper-responsividade bronquial em camundongos. Os pesquisadores observaram que a inibição farmacológica (QX-314), bem como a ausência genética (camundongos Nav 1.8 deficientes) de nociceptores suprimem a resposta imune induzida pela inflamação alérgica das vias aéreas e a

hiper-responsividade dos brônquios. Além disso, foi demonstrado que os nociceptores são ativados diretamente pela IL-5, uma citocina do padrão Th2 liberada pelas células imunes durante inflamação alérgica, levando ao influxo de cálcio e secreção do neuropeptídeo VIP. Este neuropeptídeo age através do seu receptor VPAC2 nas células T CD4+ e ILC2 (ambas fundamentais na patogênese das doenças alérgicas das vias aéreas) induzindo a produção de mais citocinas (incluindo a IL-5), as quais contribuem para o processo inflamatório presente na asma. Assim, neste estudo os autores demonstram um "*loop*" positivo envolvendo IL-5, nociceptores, VIP, células ILC2 e Th2, os quais em conjunto amplificam a inflamação do tipo 2. O silenciamento de neurônios sensoriais presentes nos pulmões pode ser uma nova estratégia para o tratamento das alergias do tipo 2, (como asma, rinite e conjuntivite) com menos efeitos colaterais do que as terapias atuais. Ainda, o estudo mostra novos mecanismos da interação neuro-imune, uma área que vendo sendo bastante explorada e envolvida em diferentes tipos de doenças (artrite, colite, psoríase).

Larissa Garcia Pinto

Referência:

Talbot S, Abdulnour RE, Burkett PR, Lee S, Cronin SJ, Pascal MA, Laedermann C, Foster SL, Tran JV, Lai N, Chiu IM, Ghasemlou N, DiBiase M, Roberson D, Von Hehn C, Agac B, Haworth O, Seki H, Penninger JM, Kuchroo VK, Bean BP, Levy BD, Woolf CJ. Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation. Neuron. 2015; 87(2):341-54.

9. Relação metabólica entre neurônios e astrócitos regula a ação endocanabinoide do 2-AG.

"...se eu lhe dei vinte mil réis prá pagar três e trezentos, você tem que me voltar dezesseis e setecentos..." (Luiz Gonzaga)

Astrócitos são células reconhecidas pelo seu papel regulatório em sinapses e comunicações interneuroniais. Um das maneiras que os astrócitos regulam sinapses é através de transportadores para neurotransmissores, tais como ácido γ-aminobutírico (GABA), o que permite a remoção destes da fenda sináptica, evitando o efeito tóxico devido ao seu acúmulo no espaço extracelular. De fato, defeitos nas funções dos astrócitos podem desencadear doenças neurodegenerativas e desordens mentais. O 2-AG (2-

araquidonoilglicerol) é um mensageiro lipídico endocanabinoide (eCB) que modula a função sináptica retrogradamente. Pode ser sintetizado por lipases de diacilglicerois e degradado por hidrólise enzimática, principalmente pela ação da monoacilglicerol lipase (MAGL). Não obstante, a hidrólise do 2-AG pela MAGL libera ácido araquidônico (AA), sendo a principal fonte de AA do sistema nervoso central. No artigo recentemente publicado na *Cell Reports*, Viader et al. demonstraram que o 2-AG derivado de neurônios pós-sinápticos atua sobre os receptores canabinóides, CB1 (CB1R) e CB2, localizados no terminal pré-sináptico e acoplados à proteína G inibitória. O 2-AG, principalmente através da sua atividade em CB1R, inibe a liberação de neurotransmissores e regula diversos processos neurofisiológicos, incluindo o humor, nocicepção, o apetite e memória. Várias formas de plasticidade sináptica foram demonstradas serem reguladas pela sinalização retrógrada deste eCB, incluindo a supressão da inibição induzida por despolarização (DSI) e supressão da excitação induzida por despolarização (DSE). A deleção genética ou farmacológica completa da MAGL prolonga significativamente ambas a DSE e DSI. Os autores também demonstram, ainda, que tanto a MAGL derivada de astrócito quanto a neuronial ajudam a manter um tônus eCB equilibrado, evitando um processo de dessensibilização do CB1R. Neurônios em cultura geneticamente modificados para não expressarem MAGL exibem, de fato, elevação nos níveis de 2-AG e redução na concentração de AA, mas, inesperadamente, não produzem níveis detectáveis de prostaglandinas. Em contraste, astrócitos geneticamente deficientes na expressão de MAGL, embora exibam um aumento mais modesto de 2-AG em relação aos neurônios, mostraram-se capazes de traduzir o seu conteúdo eCB na redução proporcional nas concentrações de AA e prostaglandinas. Estes resultados indicam que os neurônios podem ser a principal fonte de 2-AG, porém o produto do seu

metabolismo pela MAGL, o AA, é convertido em prostaglandina nos astrócitos e não em neurônios. Esta "troca" de 2-AG, AA e prostaglandinas entre neurônios e astrócitos, de uma forma geral, demonstra a complexidade das inter-relações entre neurônios e astrócitos, indicando um mecanismo de compartimentalização e regulação das funções de diversos moduladores sinápticos, incluindo neurotransmissores clássicos e/ou mensageiros de lipídios retrógrados como os eCBs.

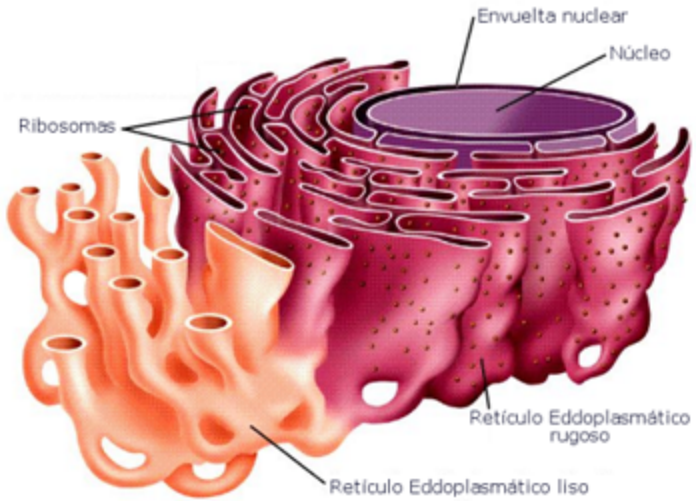
Rangel Leal Silva

Referência:

Viader A, Blankman JL, Zhong P, Liu X, Schlosburg JE, Joslyn CM, Liu QS, Tomarchio AJ, Lichtman AH, Selley DE, Sim-Selley LJ, Cravatt BF. Metabolic Interplay between Astrocytes and Neurons Regulates Endocannabinoid Action. Cell Rep. 2015; 12(5):798-808.

10. O retículo estressado e a dor neuropática.

Evidências implicam o retículo endoplasmático na gênese da dor neuropática.



Neste trabalho, pesquisadores da Universidade da Califórnia trazem uma descoberta importante acerca do mecanismo da dor induzida pela lesão nervosa. A neuropatia diabética periférica é uma comorbidade da diabetes de difícil tratamento. Este trabalho traz uma nova perspectiva à abordagem terapêutica, sempre focada na hiperexcitabilidade das fibras nervosas. O trabalho estabelece uma relação causal entre o estresse no reticulo endoplasmático e a modulação na sinalização dolorosa. Os pesquisadores utilizaram ratos tratados com estreptozotocina e uma série de supressores do estresse do retículo endoplasmático, como o ácido 4-fenil-butpirico, que

facilita o enovelamento de proteínas recém-sintetizadas. Foi utilizado também um inibidor da enzima epóxido hidrolase solúvel, que aumenta a quantidade de mediadores lipídicos analgésicos, ácidos graxos epoxidados, capazes também de diminuir o estresse do retículo endoplasmático. Utilizando técnicas de imuno-blotting, os pesquisadores demonstraram que a diminuição da fosforilação das quinases p38 e JNK e de outros marcadores de estresse do retículo podem estar associados à diminuição do limiar de alodinia. O inverso também foi verificado: agentes estressores do retículo foram capazes de induzir nocicepção em animais. Os autores propõem uma nova via de desenvolvimento farmacêutico com foco na epóxido hidrolase solúvel e os ácidos graxos epoxidados, e sua relação com o retículo endoplasmático.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência:

Inceoglu B, Bettaieb A, Trindade da Silva CA, Lee KS, Haj FG, Hammock BD. Endoplasmic reticulum stress in the peripheral nervous system is a significant driver of neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015; 112(29):9082-7.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

  - Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor crônica
  - E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

  - Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
  - Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
  - E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

  - Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

  - Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor inflamatória
  - E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capa e demais figuras:

capa, adaptado de: http://www.boston.com/news/globe/ideas/articles/2005/04/24/the_politics_of_pain?pg=full

figuras, sem modificações:

http://www.cor.med.br/doencas-ortopedicas/hernia-de-disco-lombar/

https://pt.wikipedia.org/wiki/Universidade_Federal_Fluminense

http://www.parqueibirapuera.org/exposicao-gratuita-de-luiz-gonzaga-na-oca/

http://salabioquimica.blogspot.com.br/2014/04/organelas-citoplasmaticas.html

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo